文章编号: 1003-6946(2022)05-0346-04

美国预防服务工作组阿司匹林预防子痫前期及相关母儿并发症的推荐

周 玮, 漆洪波

(重庆医科大学附属妇女儿童医院 重庆市妇幼保健院产科, 重庆 401147)

中图分类号: R714.24⁺4

文献标志码: B

子痫前期是孕期最严重的并发症之一,在目前全球孕产妇死亡病因中排位第二。子痫前期发病与种族有关,美国妊娠人群中子痫前期的发病率约为 4%,非拉美裔黑人女性显著高于其他人群^[1]。在中国约 5.6%~9.4%的妊娠女性面临着子痫前期的问题,虽然各民族、人群发病率较为相似,但是在不同地区因海拔、气候、饮食、经济环境等差异,发病率也有显著不同。相对于死亡,更多的子痫前期病例在孕产期会面临胎盘早剥、HELLP 综合征、子痫、多器官功能障碍以及早产、胎儿生长受限、胎儿窘迫、死胎等一系列母儿并发症。在美国有 6%的早产和 19%的治疗性早产都和子痫前期有关^[2]。

规范化的孕期保健,关注和密切随访高危孕妇有助于对子痫前期患者做到早发现、早干预,预防子痫、胎盘早剥等可能导致母儿死亡的严重并发症出现。妊娠期间子痫前期一旦发生,只能通过降压、解痉、镇静等传统方式尽量维持母体平稳状态。截至目前,除了终止妊娠以外,尚无彻底治愈子痫前期的有效方法。因此,预防子痫前期的发生就显得尤为重要。子痫前期的发病具有“多因素、多机制、多通路”的特征,单一的预防措施大多数并不成功。在已经开展的预防子痫前期试验中,针对高危人群适时应用低剂量阿司匹林是最有效的方法,即使如此,仍然有用药时机、剂量、对象、获益程度等多方面的争议^[3,4]。2021 年美国预防服务工作组(United States Preventive Services Task Force, USPSTF)在 2014 版的基础上,加入了近几年该领域的最新研究进展,从子痫前期风险评估、阿司匹林用药时机、用药剂量、其他药物推荐等重新进行了梳理,为妊娠期高血压疾病的预防提供了一种高质量证据支持的预防方案。USPSTF 发布了《阿司匹林预防子痫前期及相关母儿并发症的推荐》^[5]。推荐:经评估为子痫前期高风险的孕妇建议在孕 12 周以后服用小剂量阿司匹林(81 mg/d)进行预防干预(B)。本文就该最新推荐予以解读。

1 如何筛选从小剂量阿司匹林预防中获益的高危人群

世界各国以及国际妇产科联盟(FIGO)、世界卫

生组织(WHO)等健康组织的指南、规范都一致推荐,子痫前期高风险孕妇在排除明确的药物禁忌后,应当予以小剂量阿司匹林口服预防疾病发生^[6,7]。如何确定高风险人群是筛选预防目标人群的第一步。子痫前期的风险预测分三类,第一类:病史资料预测,主要是从孕妇一般状况和生理指标(体质量等)、既往慢性病史、生育史、本次妊娠情况等资料将其划分为高、中风险^[8];第二类:子宫动脉多普勒指标,其理论依据是严重并发症的子痫前期多数存在胎盘浅着床、螺旋动脉重铸不足的病理改变,继而导致子宫动脉血流阻力增高,出现舒张期切迹甚至断流。但是螺旋动脉重铸完成以前,如何判定子宫动脉血流阻力的正常切割值还缺乏共识^[9];第三类:血管生成调节因子的血清学指标,主要包括胎盘源性生长因子(PlGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、可溶性内皮因子(sEng)、可溶性血管内皮生长因子受体(sFlt-1)^[10]。抗血管生成蛋白水平升高与子痫前期发病有关,但是这些标志物在孕早期的预测价值还有待更多的前瞻性研究数据支持。联合预测显然可以得到更高的预测效率,发表在新英格兰杂志上的 ASPRE 研究就是应用三类联合筛查高风险,所以取得了非常显著的预防效果^[11]。英国胎儿医学基金会和巴塞罗那胎儿医学会联合制定的筛查标准可以达到 75%~92%,假阳性率 10%。但是联合筛查存在较高的门槛,而且超声多普勒和血清学指标现有证据的局限性,决定了它并不是现阶段最适合的推广应用方案。

根据现有研究证据,全球各专业学术组织对基于母体生物学特征和疾病史的子痫前期发病风险分级,特别是高风险划分已经达成共识(见表 1)。USPSTF 仅通过简单的病史和背景调查就将妊娠女性划分为高、中、低风险,测算出人群高风险且需要阿司匹林干预的数量可达总人数的 8%,恰好与子痫前期发病率相吻合。对于有两项以上中等风险者也建议予以阿司匹林预防子痫前期。FIGO 与 WHO 的风险筛查除背景因素调查外,都更倾向于联合筛查,引入超声多

普勒和血清学指标,以降低假阳性。但是除实际可操作性外,小剂量阿司匹林引起的母儿不良结局也非常罕见,因此 USPSTF 的筛查方法目前最实用^[5-7]。

表 1 基于母体生物学特征和疾病史的子痫前期风险分类

USPSTF(2021)	FIGO(2019)	WHO(2021)
高风险 子痫前期病史	子痫前期病史	子痫前期病史
多胎妊娠	多胎妊娠	子宫动脉多普勒异常
慢性高血压	慢性高血压	慢性高血压
1 型或 2 型糖尿病	1 型或 2 型糖尿病	糖尿病
肾病	肾病	肾病
自身免疫性疾病(例如:SLE、APS)	自身免疫性疾病	自身免疫性疾病
中风险 初产妇	初产妇	初产妇
肥胖(BMI >30 kg/m ²)	肥胖(BMI >30 kg/m ²)	多胎妊娠
子痫前期家族史(母亲、姐妹)	子痫前期家族史	子痫前期家族史
大于 35 岁	大于 35 岁	大于 40 岁
个人史(低出生体重或 SGA, 前次不良妊娠史, 前次妊娠间隔 >10 年)	个人史(低出生体重或 SGA, 前次不良妊娠史, 前次妊娠间隔 >10 年)	
体外受精	体外受精	
黑人		

注:低风险为不存在中、高风险相关病史、35 岁以下、前次妊娠无子痫前期病史的经产妇;系统性红斑狼疮(SLE);抗磷脂综合征(APS);小于胎龄儿(SGA)

2 阿司匹林预防子痫前期的有效性评价

Goodlin 在 1978 年报道了 1 例有反复子痫前期伴血小板减少史的患者,在本次妊娠期服用阿司匹林,病情明显好转,阿司匹林对子痫前期的预防作用开始为人们所关注。此后 1979 年发表在柳叶刀杂志的 1 项人群研究发现,孕期规律服用阿司匹林的孕妇产前子痫前期发病风险显著降低^[12]。此后产科医生不断地对孕期应用阿司匹林减少子痫前期发病的具体疗程、剂量进行探讨,最著名的就是 2017 年发表在新英格兰杂志上的 ASPRE 研究,其通过多中心、双盲、随机对照方法,最终将 1620 例子痫前期高风险的单胎妊娠纳入观察组和对照组,阿司匹林预防组孕 37 周前发生子痫前期的 OR 0.38(95% CI 0.20 ~ 0.74),比安慰剂组有显著改善^[11]。

阿司匹林不仅可以减少子痫前期的发病,还能够减轻患者的靶器官损伤,从而降低各种母儿并发症的风险。USPSTF 的 2 项系统评价的结果显示,通过风险评估和阿司匹林预防干预,子痫前期发病风险的 RR 0.85(95% CI 0.75 ~ 0.95);小于胎龄儿/胎儿生长受限(SGA/FGR)的 RR 0.82(95% CI 0.68 ~ 0.99);早

产的 RR 0.80(95% CI 0.67 ~ 0.95);围产儿死亡的 RR 0.79(95% CI 0.66 ~ 0.96)^[2]。2019 年的 1 篇 Meta 分析纳入超过 40000 例患者,分析阿司匹林对子痫前期相关并发症的影响,结果显示,每治疗 1000 例可以使伴蛋白尿的子痫前期减少 16 例、围产儿死亡减少 5 例、早产减少 16 例、SGA 减少 7 例、胎盘早剥等母儿严重并发症减少 20 例^[13]。因此,孕期筛查子痫前期的危险因素,并针对性予以口服小剂量阿司匹林,是改善子痫前期相关母儿预后“性价比”极高的手段。USPSTF 核心推荐高风险的孕妇在孕 12 周后服用小剂量阿司匹林(81 mg/d),进一步从疾病预防组织的层面肯定了小剂量阿司匹林在子痫前期预防中的作用,并推荐在临床工作中积极应用。

3 妊娠期使用小剂量阿司匹林的风险

一百多年前德国人将柳树皮中的活性成分水杨酸,增加了一个乙酰基团,降低对胃的损伤,阿司匹林就诞生了^[14]。它是酸性非甾体抗炎药物,通过不可逆的抑制血小板内环氧合酶合成、抑制血栓素 A₂ 生成,从而抑制血小板聚集,达到改善局部血液循环的目的。阿司匹林的长期使用同时也带来了胃肠道、脑出血的风险增加。有报道阿司匹林会增加妊娠期间的出血风险,然而大部分的研究仍表明低剂量阿司匹林的使用并不增加产后出血、胎儿颅内出血的风险^[15]。

该推荐共纳入 21 项随机对照试验来评估孕期使用低剂量阿司匹林对孕产妇、围产期和胎儿发育的危害。所有研究中一致关注的出血包括胎盘早剥、产后出血和胎儿颅内出血,在妊娠期间每天使用低剂量阿司匹林并没有增加上述并发症的发生。妊娠期间使用小剂量阿司匹林已有三十余年,对暴露于阿司匹林的子代长期发育的影响证据依然有限。1 项样本量最大的研究 CLASP(Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy)随访了孕期使用低剂量阿司匹林的子代,观察时间最长至 12 岁,其大运动发育、身高、体质量、医院就诊频率没有明显差异,其他的围产期危害(如先天性异常或畸形)也没有发现显著差异^[2,16]。

2020 年 10 月,美国食品和药物管理局发布了 1 份安全药物警告,在孕 20 周或以后使用非甾体抗炎药可能导致未出生婴儿罕见但严重的肾脏问题,导致羊水减少。该警告的目的是强调需要在临床医生的指导下用药,警示禁止孕妇滥用阿司匹林,临床医生需谨慎使用阿司匹林,平衡其带来的益处和弊端。

同时该推荐指出阿司匹林的剂量或开始使用阿司匹林的时间没有增加或降低上述并发症的发生,考虑其亚组的分析不足,可能需要更大样本量、更长时间

间的随访、更精细的分组来指导临床的用药策略。

4 阿司匹林启动时机的选择

子痫前期的胎盘病理生理改变远早于临床表现,理论上干预的最佳窗口期应该是在孕 10~20 周胎盘形成、子宫螺旋动脉重铸阶段。因此孕 16 周以前最好启动药物干预是所有推荐的共识,孕 16 周以后开始使用也依然有效,因为阿司匹林对前列环素生成和内皮功能的改善会在整个孕期发挥作用。

错过最佳用药时机后,该何时启动用药? 1 项 Meta 分析显示,小于孕 16 周、孕 20 周、孕 24 周开始用药,子痫前期的 RR 值分别为 0.85、0.90、0.99,但是现有的研究还没有直接针对阿司匹林用药启动时间对预防子痫前期和母儿结局的数据。

推荐高风险的孕妇在孕 12 周后启动阿司匹林治疗,FIGO 的推荐用药时机为孕 11~14 周,与 ASPRE 研究的时间相同。单纯从子痫前期预防角度来看,阿司匹林启动用药时间越早越好,但是仍然要关注早期用药的潜在损害,平衡获益与风险。目前也有研究提示,早期妊娠应用阿司匹林存在一定的风险,可能会增加先兆流产阴道流血以及胎儿腹壁裂的风险。而长期以来,孕 12 周前是一个标志化的敏感阶段,为需要的孕妇在孕 12 周后尽早开始阿司匹林预防性用药,也是医患双方都更容易接受的选择。

该推荐纳入的文献提示,药物启动的时间超过 20 周,虽然没有显著降低子痫前期、胎盘早剥、产后出血的发病风险,但启动时间越早,胎儿生长受限、早产的发生率就越低。因此,即使错过最佳用药时机,一旦识别到危险因素,建议排除禁忌后立即启动^[2]。

5 阿司匹林剂量的选择

低剂量阿司匹林的有效剂量范围为 50~150 mg/d,大部分的研究中使用剂量为 60 mg 或 100 mg,阿司匹林的使用剂量目前尚未统一^[17,18]。口服的阿司匹林在胃肠道壁、血浆、红细胞和肝脏中被迅速去乙酰化,约 50% 口服阿司匹林会到达门静脉循环,产生抑制血小板的作用。而随着孕妇体质指数(BMI)的增高,血小板活性增加、血小板更新加快,阿司匹林的生物学利用度降低,从而降低阿司匹林的临床疗效。因此常规剂量的阿司匹林是否对不同 BMI、不同年龄的孕妇均有效,尚需进一步探讨。

该推荐建议经评估为子痫前期高风险的孕妇在孕 12 周以后服用小剂量阿司匹林(81 mg/d)进行预防干预。81 mg 为美国预制规格量,虽然没有相关的研究报道,但其处于预防的合理剂量内。该推荐纳入的文献中,有 16 篇证实阿司匹林可以有效降低子痫前期的发生,对照组的子痫前期发生率大约 4%~

30%,其中 2 项大样本研究发现,60 mg 的剂量可降低约 10% 的风险^[17,19]。而在 ASPRE 研究中使用 150 mg 剂量降低了子痫前期风险值约 28%,但是没有产后出血的相关评估,限制了评估更高剂量的潜在出血危害的可用信息。即使后续的分析发现阿司匹林的剂量增加并没有显著降低子痫前期的发生,但是当其剂量 ≥ 75 mg 时,早产的发生率明显降低,提示阿司匹林的剂量可能影响子痫前期的预防效果,后续的研究需要更详细的分层设计。

6 阿司匹林停药时机的选择

妊娠期间阿司匹林的停药时机目前尚无统一规范,2019 年的 FIGO 指南建议孕 36 周或分娩前停药,2021 年中国妊娠期高血压专家共识建议分娩前停药,2021 年昆士兰指南则建议孕 36 周停药^[6]。停药时机的选择还是基于孕产妇出血及麻醉风险的考虑。阿司匹林影响血小板的功能,而非数量,其主要生理功能是参与凝血、血栓形成、维持血管完整性、免疫以及伤口愈合等。健康成人体内的血小板生命周期 7~10 天。因此最少需经过 7 天以上,体内的血小板才可能恢复至正常功能。

该推荐未阐述阿司匹林的停药时机,可能考虑阿司匹林没有显著增加产后出血、胎儿颅内出血、胎盘早剥等的发生率。但是考虑到麻醉方式的选择,笔者所在医院目前选择在孕 35~36 周后停药,待足月时孕妇的血小板功能已恢复,进行后续的干预措施时,可以排除阿司匹林的影响。

参 考 文 献

- [1] Gyamfi-Bannerman C, Pandita A, Miller EC, et al. Preeclampsia outcomes at delivery and race[J]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2020, 33(21):3619-3626.
- [2] Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, et al. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: updated evidence report and systematic review for the us preventive services task force [J]. *Jama*, 2021, 326(12):1192-1206.
- [3] Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, et al. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications[J]. *BMJ*, [2019-07-15]. <https://doi.org/10.1136/bmj.12381>.
- [4] ACOG. ACOG committee opinion No. 743: low-dose aspirin use during pregnancy[J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2018, 132(1):e44-e52.
- [5] Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: us preventive services task force recommendation statement [J]. *Jama*, 2021, 326(12):1186-1191.
- [6] FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: first trimester screening and prevention of pre-eclampsia in singleton pregnancy [J]. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 2019, 144(3):325-329.
- [7] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO

- recommendations on antiplatelet agents for the prevention of pre-eclampsia[S]. World Health Organization, 2021.
- [8] ACOG. Gestational hypertension and preeclampsia; ACOG practice bulletin, number 222 [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2020, 135 (6): e237 - e260.
- [9] Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2014, 43 (5): 500 - 507.
- [10] Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia [J]. *Hypertension*, 2005, 46 (5): 1077 - 1085.
- [11] Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377 (24): 2400.
- [12] Crandon AJ, Isherwood DM. Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia [J]. *Lancet*, 1979, 313 (8130): 1356.
- [13] Duley L, Meher S, Hunter K, et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications [J/CD]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019, 10: CD004659.
- [14] Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots—a concise summary [J]. *Vascular Pharmacology*, 2019, 113: 1 - 8.
- [15] Scaccocchio E, Oros D, Diaz D, et al. Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11 - 14 weeks: a randomized controlled study [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2017, 49 (4): 435 - 441.
- [16] Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: us preventive services task force recommendation statement [J]. *Jama*, 2017, 317 (2): 183 - 189.
- [17] CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women [J]. *Lancet*, 1994, 343 (8898): 619 - 629.
- [18] Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials [J]. *BJOG*, 2013, 120 (1): 64 - 74.
- [19] Caritis S, Sibai B, Hauth J, et al. Low-dose aspirin to prevent pre-eclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units [J]. *The New England Journal of Medicine*, 1998, 338 (11): 701 - 705.

(收稿日期: 2022-02-06)

转载临床新技术 带你走向新世界

欢迎订阅《实用妇产科杂志》

在广大读者、作者和专家教授们的大力支持下,《实用妇产科杂志》影响力进一步扩大,质量不断提高。除国内医生个人订阅外,单位和机构订户不断增加。根据清华大学中国知识资源总库《实用妇产科杂志》发行与传播报告统计:在国际上,本刊订户已分布到 10 个国家和地区。在北美,有哈佛大学、耶鲁大学、斯坦福大学、约翰斯霍普金斯大学等十余个学术机构;在欧洲有利兹大学、柏林国家图书馆、牛津大学等机构订户;在亚洲,有日本国会图书馆、韩国国家图书馆、新加坡国立图书馆、香港大学、澳门大学、台湾长庚医院、台湾医药大学等机构订户。另外,国外读者已经分布到了 27 个国家和地区。本刊已被国际重要检索系统——美国《化学文摘》、日本《科学技术文献速报》、美国《乌利希期刊指南》收录,使知识和信息的传播更为广泛。2017 年《实用妇产科杂志》荣幸入选“第四届中国精品科技期刊”。

在国内外越来越重视实用新型技术的研究与推广的今天,《实用妇产科杂志》将一如既往地坚持立足临床,突出实用的办刊方针,保持和发扬本刊原有的办刊特色,开办“专题讨论”、“指南解读与专家共识”、“临床病案讨论”、“教训分析”等深受广大读者欢迎的栏目,更好地为读者、作者服务。欢迎广大读者踊跃订阅,积极投稿,投稿邮箱: <http://jpog.sma.org.cn>。本刊为妇产科学、计划生育类中文核心期刊;国家科技部统计源期刊;国家科技部和国家新闻出版总署“中国期刊方阵”期刊。本刊为月刊,大 16 开本。封面复膜,全彩印刷。全国各地邮局均可订阅,本刊的全国邮局发行代号:62-44。电子版请在微信小程序搜索“实用妇产科杂志电子版”订阅。纸质版和电子版期刊每册均 20 元,全年定价 240 元。地址:成都市武侯区玉林南街 2 号附 3 号《实用妇产科杂志》编辑部。邮政编码:610041。电话:028-86131263。